

34 C 413
(54) COMPOSITION FOR APPLICATION TO CUTICLE

(11) 61-249934 (A) (43) 7.11.1986 (19) JP
(21) Appl. No. 60-91650 (22) 27.4.1985
(71) NITTO ELECTRIC IND CO LTD (72) MITSUHIKO HORI(3)
(51) Int. Cl⁴. A61K47/00//A61K9/06,A61K9/10,A61K9/70

PURPOSE: To provide a composition for the application to cuticle, containing a lower alcohol, a component selected from a group of specific compounds and water, capable of effectively promoting the transcutaneous absorption of drug and usable as a base of medicinal drug.

CONSTITUTION: The objective composition contains (A) a lower alcohol (e.g. ethyl alcohol, propyl alcohol, etc.), (B) a compound selected from 7~20C alcohol (e.g. n-heptyl alcohol, lauryl alcohol, etc.), 5~30C aliphatic hydrocarbon (e.g. n-pentane, n-hexane, etc.), an alcohol ester of 19~26C aliphatic carboxylic acid (e.g. methyl stearate, ethyl linolate, etc.), etc., and (C) water. The ratio of (A+C):B is 90:1~50:50, and that of A:C is preferably 30:70~70:30. A drug can be absorbed transcutaneously in high efficiency by applying the drug to the cuticle in the presence of the above composition.

(54) SKIN MARKER FOR NMR DIAGNOSIS

(11) 61-249935 (A) (43) 7.11.1986 (19) JP
(21) Appl. No. 60-88707 (22) 26.4.1985
(71) TOSHIBA CORP(1) (72) MASAO NANBU(1)
(51) Int. Cl⁴. A61K49/02//A61B10/00,G01N24/02

PURPOSE: To obtain the titled harmless skin marker capable of keeping the NMR characteristics stably and having high shape-retainability, by pouring a specific PVA solution in a forming mold, carrying out the cumulative freezing or partially dehydrating the frozen solution in vacuum, and using the obtained highly hydrated gel as the marker.

CONSTITUTION: A PVA having a saponification degree of $\geq 98\text{mol}\%$ and an average polymerization degree of $\geq 1,000$ is dissolved in water to obtain an aqueous solution having a concentration of 8~20wt%, preferably 9~15wt%, and the solution is poured into a forming mold. The solution in the mold is poured into a forming mold. The solution in the mold is frozen at $\leq -10^\circ\text{C}$, thawed, and the freezing and thawing operations are repeated 1~8 times to obtain a highly hydrated gel. As an alternative method, the frozen solution is partially dehydrated in vacuum to a dehydration ratio of 3~60wt% without thawing to obtain the gel. The gel gives a harmless skin marker for NMR diagnosis having a water-content of 80~92%, stably keeping NMR characteristics (water-content, T_1 and T_2) different from those of the skin of a living body, having excellent shape-retainability and cuttable to arbitrary shape.

(54) PRODUCTION OF 3-CHLOROPROPENE

(11) 61-249937 (A) (43) 7.11.1986 (19) JP
(21) Appl. No. 60-89774 (22) 25.4.1985
(71) OSAKA SODA CO LTD (72) TORU KITAMURA(2)
(51) Int. Cl⁴. C07C21/04,C07C17/34

PURPOSE: To keep the temperature of a reaction system for the production of 3-chloropropene by the thermal decomposition dehydrochlorination reaction of 1,2-dichloropropane, and to obtain the objective compound in high yield, by carrying out the above reaction in a molten salt at a specific temperature.

CONSTITUTION: 3-Chloropropene useful as a raw material of epichlorohydrin is produced economically on an industrial scale by the dehydrochlorination reaction of 1,2-dichloropropane in a molten salt at 400~750°C, preferably 500~700°C. Since the temperature of the reaction system is maintained at a constant level by the above molten salt, the side reactions such as redecomposition of the objective product, etc., can be suppressed and the selectivity of the objective compound can be remarkably improved. The molten salt is a metal halide, oxide, sulfate, nitrate, carbonate, etc., preferably chloride, and especially preferably plural kinds of the metal compounds are used as a mixture to lower the eutectic point.

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-249934

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)11月7日

A 61 K 47/00
// A 61 K 9/06
9/10
9/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 外皮投与用組成物

⑯ 特 願 昭60-91650

⑰ 出 願 昭60(1985)4月27日

⑱ 発 明 者	堀	光	彦	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内	
⑱ 発 明 者	佐	藤	進	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内	
⑱ 発 明 者	阿	部	容	子	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者	山	中	尚	子	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑲ 出 願 人	日東電気工業株式会社			茨木市下穂積1丁目1番2号		
⑳ 代 理 人	弁理士 高 島 一					

明 細 書

1. 発明の名称

外皮投与用組成物

2. 特許請求の範囲

下記①～④の成分を少なくとも一種含有してなることを特徴とする外皮投与用組成物。

① 低級アルコール。

② 炭素数7～20のアルコール、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数5～30の脂肪酸炭化水素、総炭素数19～26の脂肪族カルボン酸のアルコールエステル、炭素数10～24のモノまたはジエーテル、炭素数11～15のケトン。

③ 水。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物の経皮吸収を高めうる外皮投与用組成物および薬物の経皮吸収を促進する方法に関する。

(従来の技術)

従来、薬物を外皮に投与する場合は殺菌、消毒、鎮痛、鎮痒、消炎など外皮またはその直下の皮下組織等、局所的に作用することを目的とするものであった。また、全身的作用を目的とする場合は、経口や注射による投与が従来より行われてきた。経口の場合は、吸収後肝一次代謝を受けやすいことや、吸収が不充分であったり、また効果の持続を計るには一時的に必要以上の高濃度の体内濃度になる欠点があった。またインドメタシンの如く、経口投与によって胃腸障害を生起する例もある。一方、注射による投与は、速やかな吸収が得られるが、医師等の専門家が必要である。

近年、上記副作用や欠点を改善するため、全身作用を目的とする経皮投与方法が提案されている。

薬物を経皮投与した場合、薬効の持続化が容易であること、薬物の体内濃度コントロールが可能になることや皮膚組織から血液に入るため肝一次代謝を受けにくい等の利点がある。

しかしながら、正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を持っているため、皮膚

を經由して薬物を投与するのは局所用途に限られていた。このため、全身作用を目的とする場合には経皮吸収促進剤が必要であり、近年各種のものが提案されている。例えば、米国特許第3,551,554号には、ジメチルスルホキシドをはじめ、ジメチルアセトアミド、ジメチルフォルムアミド、メチルデシルスルホキシド等が開示されている。

また、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤としてジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルミテート等（米国特許第3,472,931号）や、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組み合わせた例（米国特許第4,017,641号）等があるが、これら吸収促進剤は、効果、安全性、使用感の点で未だ充分とはいえない。

（発明が解決しようとする問題点）

本発明の目的は、薬物の経皮吸収を高めうる外用投与用組成物を提供するものである。

本発明の他の目的は、薬物の経皮吸収を高める

方法を提供することである。

（問題点を解決するための手段）

本発明者らは、かかる問題点を解決するために鋭意研究した結果、特許請求の範囲に記載の①～⑤の成分の存在下薬物を外皮に投与すれば、当該薬物が皮膚から効率よく吸収されること、当該成分よりなる組成物が薬物を製剤化するに当たっての基剤の一要素として使用しうることを見出した。

本発明は、上記新知見に基づいて完成されたものであり、その要旨は特許請求の範囲に記載した通りである。

本発明で使用される低級アルコールの好ましい炭素数は1～5、（特に2～3）であり、通常は脂肪族1価アルコールが好ましい。また、飽和、不飽和のいずれでもよく、また、直鎖、分岐鎖のいずれでもよい。かかる低級アルコールとしては、具体的には、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、iso-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、

コール、n-アミルアルコール、iso-アミルアルコールなどが列挙される。

次に、本発明で使用される②の成分について説明する。

(a) 炭素数7～20のアルコール：

当該アルコールは、直鎖状、分枝状、環状のいずれでもよく、また飽和、不飽和のいずれでもよい。従って、テルペンアルコール、セスキテルペンアルコールなども包含するものである。かかるアルコールとしては、n-ヘプチルアルコール、n-デシルアルコール、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、1-エイコサノール、2-エチルヘキシルアルコール、2-ヘキシルアルコール、2-オクチルードデシルアルコール、iso-ステアリルアルコール、オレイルアルコール、リナリルアルコール、ゲラニルアルコール、ジメチルオクタノール、ネロール、シトロネロール、ファルネソール、ネロリドール、ターピネオール、メントール、ボルネオール、チモールなどが挙げられる。

(b) ハロゲンで置換されていてもよい炭素数5～30の脂肪族炭化水素：

当該脂肪族炭化水素は、直鎖状、分枝状又は環状のいずれでもよい。置換基としてのハロゲンとしてはブロム、クロルが好ましい。

脂肪族炭化水素部分としては、鎖状の場合には炭素数5～30（好ましくは、6～24）の飽和あるいは1または2個の不飽和結合を有するアルキル基が好ましく、環状の場合には単環、2環のものが好ましい。単環の場合の炭素数は6～10であることが好ましく、それは1以上のメチル、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ などの炭素数1～3の飽和又は不飽和アルキルで置換されていてもよい。また、2以上の単環がアルキレン（たとえば、メチレン、エチレン等）を介して結合されたものであってもよい。2環の場合には炭素数10～12が好ましく、それは、例えば1以上のメチルなどの低級アルキルで置換されていてもよい。具体的には、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタタン、n-ノナン、n-デカン、n-ウンデカン、

n-ドデカン、n-テトラデカン、n-ヘキサデカン、n-オクタデカン、2-メチルペンタン、2-メチルヘキサン、2, 3-ジメチルヘキサン、2-メチルノナン、2, 6-ジメチルオクタン、2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナン、プリスタン、スクワラン、軽質流動パラフィン、パラメタン、リモネン、リモネンダイマーの水素添加物、シクロヘキサン、1, 3-ジメチルシクロヘキサン、シクロオクタン、イソブチルシクロヘキサン、シクロドデカン、メチルデカリン、デカリン、オクチルプロマイド、デシルプロマイド、ドデシルプロマイド、ヘキサデシルプロマイド、ドデシルクロライド、ジブロムドデカン等があげられる。

(c) 炭素数 19~26、好ましくは 19~22 の脂肪族カルボン酸のアルコールエステル：

アルコール部分としてはメチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール、iso-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-

ブチルアルコールなどのアルキルジエーテル（好ましくは、炭素数 10~18 のアルキルジエーテル）などがあげられる。

(e) 炭素数 11~15 のケトン：

脂肪族ケトンが好ましく、たとえば 2-ウンデカノン、3-ウンデカノン、4-ウンデカノン、5-ウンデカノン、6-ウンデカノン、3-ドデカノン、4-ドデカノン、5-ドデカノン、2-トリデカノン、3-トリデカノン、7-トリデカノン、8-ペンタデカノン、3-ヘキサデカノンなどがあげられる。

三者の配合割合は、好ましくは次の通りである。即ち、①成分と④成分の和と②成分との重量比は 90:1~50:50 であり、①成分と④成分との重量比は 30:70~70:30 である。

本発明を用いた外用製剤に配合される薬物は、外皮投与可能な薬物であれば特に制限はなく、それは局所作用を目的とする薬物でも全身作用を目的とするものでもよい。本発明によれば、局所作用を目的とする薬物であれば深部まで薬物を浸透

セシめ、また全身作用を目的とする場合は、速やかに当該薬物を血中へ移行せしめる。薬物は、好ましくは分子量 1000 以下、より好ましくは 500 以下である。

(d) 炭素数 10~24 のモノ又はジエーテル：

具体的にはジベンチルエーテル、ジヘキシルエーテル、ジオクチルエーテル、ジドデシルエーテル、メトキシドデカン、エトキシドデカンなどのアルキルモノエーテル（好ましくは、炭素数 12~16 のアルキルモノエーテル）、1, 8-シネオールなどの脂環を有するエーテル（好ましくは、炭素数 10 の脂環を有するエーテル）、エチレングリコールジブチルエーテル、エチレングリコールジプロピルエーテル、エチレングリコールジオ

局所用薬物としては、具体的には、局所麻酔剤（例、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、酢酸ビペロカイン）、抗ヒスタミン剤（例、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ブロムフェニラミン、ジフェニールイミダゾール、塩酸クレミゾール）、抗生物質（例、リンコマイシン、ペニシリン G、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、クリンダマイシン、カナマイシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、フラジオマイシン、ナイスタチン、塩酸グラミシジン、バシトラシン）、抗真菌剤（例、グリセオフルビン、N-メチル-N-(3-トリル)チオカルバミン酸-2-ナフチルエステル、塩酸ジアメタゾール、オレオスリシン、トリコマイシン、ピロールニトリル、5-フルオ

ロシトシン)などがあげられる。

全身用薬物としては、具体的にはベンゾジアゼピン類(例、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、フルジアゼパム、クロナゼパム)、利尿剤(例、サイアザイド類(例、ベンドロフルメチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド、トリクロルメチアジド、チクロベンチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド)、降圧剤(例、クロニジン)、抗ヒスタミン類(例、アミノエーテル類(例、ジフェンヒドラミン、カルビノキサミン、ジフェニルピラリン)、エチレンジアミン類(例、フェンベンズアミン)、モノアミン類(例、クロルフェニラミン))、非ステロイド系消炎剤(例、インドメタシン、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ジクロフェナック、メフェナム酸、フルルピプロフェン、フルフェナム酸、ケトプロフェン)、抗悪性腫瘍剤(例、5-フルオウラシル、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオウラシ

ル、シタラビン、プロクスウリジン)、ステロイド系消炎剤(例、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメサゾン、ベタメサゾン)、抗てんかん剤(例、エトサクシミド)、不整脈治療剤(例、アジマリン、ブラジマリン、ビンドロール、プロプラノロール、キニジン)、精神神経用剤(例、クロフルベリロール、トリフルベリドール、ハロベリドール、モベロン)、スコポラミン類(例、メチルスコポラミン、ブチルスコポラミン)、クロロプロマジン、アトロピン類(例、臭化メチルアトロピン、臭化メチルアニソトロピン)、血管拡張剤(例、イソソルビドジナイトレート、ニトログリセリン、四硝酸ペンタエリスリトール、プロバニルニトレート、ジビリダモール)、抗生物質(例、テトラサイクリン類(例、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン)、クロラムフェニコール類、エリスロマイシン類)などがあげられる。

薬物の配合量は、所望の薬効を奏するに十分な量であればよく、それは薬物の種類、患者の体重、症状などによって異なるものであり、これら条件に応じて適宜選択すればよい。一般的には、本発明組成物に対して0.01~20重量%、就中0.2~10重量%であることが好ましい。

なお、当該医薬組成物の皮膚塗付面積を増減することによって、薬物の使用量を調整できるので、かならずしも上記の配合量に限定されるものではない。

本発明に係る外用医薬組成物は、そのままあるいは製薬上許容される既知の第三成分などを添加して、軟膏、硬膏、ローション、粘着テープ剤、含浸剤、ゲル剤などの非乳化性の外用製剤として外皮に投与される。含浸剤としては、たとえば当該外用医薬組成物あるいはさらに既知の第三成分を配合した組成物を適当な吸着体(ガーゼ、濾紙、多孔質膜等)に吸着させたものがあげられ、これは一般に外科用粘着テープで固定することによって外皮に適用される。また、ゲル剤としては、た

えばジベンジリデンソルビトール(例、ゲルオールD[®](新日本理化学社製))を用いてゲル状となし、支持体上に展着したものなどがあげられる。また粘着テープ剤の粘着性基剤としては、アクリル系共重合物、ポリビニルエーテル化合物、ゴム系粘着性混合物など自体既知のものが挙げられる。その他の外用製剤も自体既知の手段にて容易に調製することができる。

(作用・効果)

本発明の外皮投与用組成物は、薬物の経皮吸収を有効に促進する作用を有するものであり、これに薬物を配合して外用製剤を調製するか、または当該組成物の存在下に薬物を外用投与すれば、薬物が容易に体内へ吸収される。

(実施例)

以下実施例、実験例などによって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1~21

(1)薬物

1重量%

②①成分 4.9重量% (測定方法)
 ③②成分 1重量% 皮膚の表側に相当する部分が上記組成物と接し、
 ④水 4.9重量% 皮膚の裏側に相当する部分が生理食塩水に接する
 ②①、②②及び③③として第1表に示したものを各々
 用いて、まず②②、③③、④を混合し、さらに②①を溶
 解することによって調製した。

ようにラット皮膚をガラス製透過セルに取りつけ、
 生理食塩水中に透過してきた薬物を高速液体クロ
 マトグラフィーにて定量した。なお、この実験は
 密封容器内で行った。

比較処方

①①薬物 1重量%
 ②①成分 9.8重量%
 ③②成分 1重量%

②②と③③を混合し、①①を溶解することにより調製
 した。

実験例

実施例1～21の組成物における薬物の皮膚透
 過量を切除したラット腹部皮膚を使用して測定し、
 その結果を第1表に示した。

なお、第1表の促進率は次のことを意味する。

$$\text{促進率} = A / B$$

A : 実施例処方における薬物の皮膚透過量

B : 比較処方における薬物の皮膚透過量

第1表

実施例	薬 物	①成分	②成分	促進率
1	ジアゼパム	エチルアルコール	ラウリルアルコール	3.30
2	"	t-ブタノール	1-クロルデカン	2.51
3	"	n-アミルアルコール	1-ブロムデカン	1.29
4	"	n-プロピルアルコール	n-ヘプタン	13.20
5	塩酸メトクロプラミド	エチルアルコール	エチレングリコールジエチルエーテル	1.78
6	"	メチルアルコール	ジ-n-オクチルエーテル	1.29
7	"	t-ブタノール	n-ヘキシルエーテル	3.68
8	"	n-アミルアルコール	リナロール	1.21
9	サリチル酸ナトリウム	イソアミルアルコール	ラウリルアルコール	2.20
10	"	n-プロピルアルコール	フェルネソール	2.54
11	"	エチルアルコール	リノール酸メチル	1.17
12	塩酸アプロプラノロール	n-アミルアルコール	n-ノナン	2.23
13	"	イソアミルアルコール	n-オクタン	3.33
14	"	n-プロピルアルコール	n-デカン	2.30
15	"	メチルアルコール	5-ドデカノン	1.15
16	"	イソブチルアルコール	ラウリルアルコール	2.82
17	"	イソプロピルアルコール	ラウリルアルコール	7.41
18	"	n-ブチルアルコール	2-ウンデカノン	1.32
19	"	エチルアルコール	リナロール	1.2
20	インドメタシン	t-ブタノール	バルミチン酸イソプロピル	1.13
21	"	エチルアルコール	ラウリルアルコール	2.5